

Aus dem Pathologischen Institut des städtischen  
Rudolf Virchow-Krankenhauses - Berlin  
Direktor: Prof. Dr. F. Stein

---

# Die Entwicklung des Haares und ihre lokale und allgemeine Beeinflussung

Eine embryologisch - synoptische vergleichende Studie

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

---

vorgelegt von  
Thomas Stein  
aus Berlin

1973



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus dem Pathologischen Institut des städtischen  
Rudolf Virchow-Krankenhauses - Berlin  
Direktor: Prof. Dr. F. Stein

---

# Die Entwicklung des Haares und ihre lokale und allgemeine Beeinflussung

Eine embryologisch - synoptische vergleichende Studie

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
**Thomas Stein**  
aus Berlin

Referent : Professor Dr. S t e i n

Korreferent : Professor Dr. M e r k e r



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 7. 5. 73

## Inhaltsverzeichnis

|                                                | Seite |
|------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung und Problemstellung              | 1     |
| II. Arbeitskonzept                             | 2     |
| III. Prologomena: Nebenniere                   | 7     |
| IV. Zwischenbilanz I                           | 20    |
| V. Prologomena : Haut und Haar-<br>entwicklung | 21    |
| VI. Zwischenbilanz II                          | 23    |
| VII. Eigene Untersuchungen                     | 24    |
| 1) Haarentwicklung                             | 25    |
| 2) Nebennieren                                 | 36    |
| 3) Hypophyse                                   | 39    |
| VIII. Diskussion                               | 45    |
| IX. Zusammenfassung                            | 56    |



## I. Einleitung und Problemstellung

Über die Entwicklung des Haares beim menschlichen Foeten bestehen bisher nur einige Kenntnisse und Untersuchungen, die sich vor allem auf die Lokalisation und den Zeitpunkt beziehen, nicht aber örtliche oder allgemeine Einflüsse, die die Entstehung der Haare bedingen oder in Gang setzen. Seit langem schon weiß man, dass ein Haar aus der Epidermis entwickelt wird, die ihrerseits zunächst aus einer einschichtigen Primitivform (Periderm) zur mehrschichtigen Epithellage werden muss, um die Vorbedingungen für die Haarbildung zu erfüllen. Dies spielt sich an bestimmten, immer gleichen Standorten, nämlich zuerst im Bereiche der Augenlider und der supraorbitalen Region schon recht früh, im 3. Fetalmonat ab. Die Richtigkeit dieser Annahme soll durch die vorliegende Studie zunächst geprüft werden.

Des weiteren ist die Frage von Interesse, welche örtlichen Faktoren es gibt, die als Voraussetzungen für eine Haarentwicklung anerkannt werden können. Das gilt insbesondere für die Möglichkeit der Induktionswirkung des Mesenchyms bzw. spezieller Zellen desselben (z. B. Gewebsmastzellen), wie sie von SPEMANN und neuerdings von MORETTI vermutet wurde. Der letztgenannte Autor setzte bei Untersuchungen an Mäuseembryonen die Entwicklung der Haare zu einem gleichzeitig messbaren Anstieg von Histamin im Gewebe in Beziehung zu gleichzeitig beobachteter Mastzellenvermehrung und folgert daraus, dass die Mastzellen eine "biokatalysatorische Rolle" bei der Haarbildung spielten. Wir werden demnach zu prüfen haben, ob auch bei der menschlichen embryonalen Haarentwicklung eine sinnfällige Beteiligung von Mastzellen festzustellen ist.

Schliesslich haben nach unseren Literaturstudien bisher so

gut wie keine Untersuchungen bezüglich übergeordneter Einflüsse allgemeiner, beispielsweise hormonaler Natur stattgefunden. Aus der Humanpathologie weiß man freilich, dass sich etwa ein Androgenüberschuß auch im Haarkleid, speziell der sekundären Geschlechtsmerkmale bemerkbar macht, doch sind unseres Wissens embryologische Relationen zwischen Haarentwicklung und Nebennierenrinde bzw. Hypophyse noch nicht erarbeitet worden. Diesem Problem gilt der Hauptteil der vorgelegten Dissertation.

## II. Arbeitskonzept

---

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 65 zur Verfügung stehende menschliche Foeten verschiedener Größen und Lebensalter, von 10 mm bis zu 20 cm Scheitel-Steißlänge reichend. Diese Foeten wurden in sagittaler und parasagittaler Schnittebene in jeweils 20 Stufenschnitten histologische verarbeitet und mit Haemalaun-Eosin gefärbt. Es ergab sich ein guter vergleichender Überblick über den Entwicklungsstand sowohl der einzelnen im Schnitt jeweils getroffenen Organe als auch beispielsweise der gesamten Körperbedeckung und des Standortes der ersten Haarfollikelbildung.

Eine möglichst exakte Aussage über das Lebensalter unserer untersuchten Foeten war Voraussetzung und anzustreben. Gewöhnlich ist die Scheitel-Steißlänge der übliche Maßstab, nach dem man gemäß embryologischer Tabellen das Alter des Foeten feststellt. Dies bedeutet jedoch eine recht grobe Schätzung, da die natürlicher-

weise bestehende, mehr oder minder ausgeprägte Abknickung des Halses und die gesamte "Haltung" des Foeten nicht mit einkalkuliert ist. Ferner gibt es auch bei Gleichaltrigen ein durchaus unterschiedliches Längenwachstum. Während PATTEN in seiner "Human Embryology" meint, die geringen Abweichungen vernachlässigen zu können, bemüht sich STREETER um eine exaktere Bestimmung des Foetalalters, indem er neben der äusseren SSL-messung (Scheitel-Steiß-messung) auch den Entwicklungsstand der inneren Organe mit heranzieht. Er führte den Begriff der "developmental horizons" ein und versteht darunter einige genau definierte Entwicklungsschritte, wie z. B. die Einstülpung der Augenlinse und ihre Lösung vom darüber liegenden Ektoderm. Er unterschied allein bei 7/8 Wochen alten Foeten 28 "developmental horizons". Detailliertere Angaben gibt er in der "CARNEGIE Contribution to Embryology", veröffentlicht 1951.

Für unsere Fragestellung haben wir die Methode der subtileren Altersfeststellung nur dann herangezogen, wenn es sich herausstellte, dass die Kenntnis des exakten Alters auf Tage genau von Bedeutung war. Wochen- oder Monatsbestimmungen lassen sich durch die übliche SSL-messung hinreichend sicher erreichen, sofern man die Fehlerquellen überhaupt kennt und z. B. bei auffallender Rückenkrümmung des Foeten eine "Missweisung" berücksichtigt. Diese kann sodann durch Anwendung des Organreifungsdiagrammers leicht korrigiert werden. Allzugrosse Fehleinschätzungen des Foetalalters werden durch dieses Vorgehen, so meinen wir, vermieden.

Neben der möglichst genauen Altersdefinition des Foeten und des Standes seiner Haarentwicklung galt sodann unsere Aufmerksamkeit den örtlichen Gegebenheiten in der Umgebung der ersten Haaranlagen und den Stadien der Entwicklung der endokrinen Drüsen, insbesondere der Nebennieren und der Hypophyse. Der Grund hierfür bestand in der Überlegung, dass die Nebennieren und ihre hormonale Aktivität als "foetale Geschlechtsdrüse" (GROLLMANN) vermutlich einen Einfluss auf die Haarentwicklung haben dürften, wie aus folgenden, nur kurz skizzierten Tatsachen aus der Humanpathologie hervorgeht:

Die Produktion von Androgenen in der Zona reticularis der Nebennierenrinde (innerste Schicht) des Erwachsenen ist als nahezu gesichert und allgemein anerkannt zu betrachten. Tumoren der Zellen dieser Schicht erzeugen bei Knaben vor der Geschlechtsreife eine Pseudopubertas praecox mit starker vorzeitiger Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, vor allem der Behaarung! Beim weiblichen Geschlecht tritt das adrenogenitale Syndrom auf, dessen Hauptkennzeichen die Virilisierung mit Änderung des Behaarungstypus ist (Hirsutismus).

Schon neugeborene Knaben können infolge von Nebennierenrindentumoren einen Bart entwickeln (RÖSLE). Umgekehrt ist der Ausfall bzw. das Fehlen der Androgene mit Haarausfall, schütterer Genitalbehaarung verbunden (Kastraten). Es wäre allerdings zu einfach, in Verfolgung dieses Gedankens zu schließen, dass Glatzenbildung mit Androgenmangel erklärt werden könnte. Es ist umgekehrt der Fall: die Glatzenbildung beim älteren Manne wird auf einen Androgenüberschuss zurückgeführt, und zwar deswegen, weil

hier keine mangelhafte Haaranlage, sondern ein irreversibler Haarausfall zugrunde liegt, der mit einer zu starken Talgbildung am Haarfollikel in Verbindung gebracht wird. Der Androgenüberschuss stimuliert nämlich die Talgdrüsenproduktivität. Dies mag am Rande erwähnt sein, hier soll nur die embryologische Seite der Haarentwicklung beleuchtet werden, nicht das Problem der sekundären vielschichtig zusammenhängenden Mangelbehaarung.

Können wir in der Pathologie geradezu Beweise für einen Zusammenhang zwischen Nebennierenrindenfunktion und Haarbildung finden, so ist zu fragen, ob die vermutete stimulierende Wirkung des Nebennierenrindenhormons auch für alle Standorte der Haarentwicklung gilt. Wie kommt es, dass wir so regelmässig beobachten, dass zuerst an den Augenlidern und im Gebiete der Augenbrauen, nächst diesen am Schädel die allmähliche Behaarung des Körpers einsetzt, und erst weit später die übrige Haut in weitem Abstand nachfolgt. Dass ferner mit der Pubertät ein neuer "Schub" speziell lokalisierter Behaarung beginnt, der doch auch sicherlich von den ihre Funktion aufnehmenden Gonaden gesteuert, bzw. mindestens beeinflusst wird. Die Nebennierenrinden sind inzwischen längst, - was die Androgenproduktion angeht, - weitgehend "stumm" geworden. Sie nehmen die Androgenproduktion erst wieder nach der Regression der Gonaden wieder auf, - was bei der Frau besonders deutlich sichtbar wird im "MORGAGNI-SYNDROM" des Matronenalters mit: Ovarialatrophie, Nebennierenrindenhypertrophie, Bartwuchs, tiefere Stimme, psychische Vermännlichung, Hyperostosis frontalis interna. Die sich grundsätzlich stellende Frage lautet: unterliegen die Lid-, Brauen- und Genitalhaare einschl. der Achsel-

behaarung den gleichen oder völlig anderen Steuerungsmechanismen als die Haare der übrigen Körperoberfläche? Wir möchten dies aus allgemein-physiologischen Gründen nicht glauben, sondern vielmehr annehmen, dass lediglich die Empfindlichkeit bestimmter Epithelformationen auf stimuliierende Reize zur Haarbildung stark variiert. Es ist dabei interessant festzustellen, dass geschlechtsspezifische Merkmale gerade der Genitalbehaarung phylogenetisch und beim Tier eine untergeordnete, fast unbedeutende Rolle spielen.

Haben wir insoweit eine sehr grosse Wahrscheinlichkeit der Mitwirkung von Nebennierenrindenhormon bei der fötalen Haarentwicklung festgestellt, - wobei speziell die Androgenfraktion in Betracht kommt, - so ergibt sich nunmehr die Frage, wie die Synchronisation vorstellbar und ob eine solche überhaupt nachweisbar ist. Bestehen, mit anderen Worten, überhaupt die morphologischen Voraussetzungen, eine derartige Synchronisation mit Berechtigung anzunehmen? Eine derartige vergleichende Entwicklungsstudie soll im Vorliegenden versucht werden.

Zunächst jedoch muss wiederum vorausgeschickt werden, was wir bisher überhaupt über die fötale Entwicklung der Nebenniere sicher wissen.

### III. Prologomena : Nebenniere

---

Die Entwicklung der Nebennierenrinde beginnt im 7-8 mm-Stadium des Keimlings (= ca. 5. Lebenswoche), indem sich aus dem Coelomepithel der dorsalen Leibeshöhlenwand durch Auswanderung von Zellen eine erste primitive, noch ungeordnete Nebennierenrindenanlage bildet. Die Markzellen, die von den Nervenzellen des Sympathicusgrenzstranges (Sympathico-Medulloblasten, Sympathogonien) abstammen, wandern erst ab Ende des zweiten Foetalmonats aus dem beiderseitigen abdomo-lumbalen Grenzstrang aus und dringen zielstrebig durch aktive Sprossung in Form von regelrechten Zellketten und -strängen in die längst vorgebildete und schon funktionsaktive Rinde ein. In unserer Abbildung 2 vermag man diese Einwanderung im Stadium der Sympathicogonienballen zu erkennen. Die Wanderung hält bis zur Geburt an und ist auch dann oftmals noch nicht ganz abgeschlossen. Kleinen verstreuten Sympathicogonienherden begegnet man nicht selten in der Nebenniere von Neugeborenen.

Wichtiger als die Markbildung ist für unsere vorliegende Untersuchung die Entwicklung, Differenzierung und auch spätere Regeneration der Nebennierenrinde. Heute herrscht die fast einhellige Auffassung, dass die embryonale Bildung wie auch die spätere permanente Regeneration der Nebennierenrinde, die ja bekanntlich grossen und rasch wechselnden Bedarfsanforderungen ausgesetzt ist (Stress) und auch gerecht werden muss, von aussen nach innen erfolgt!

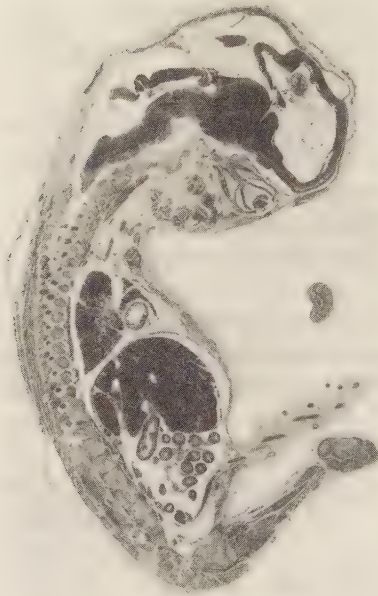


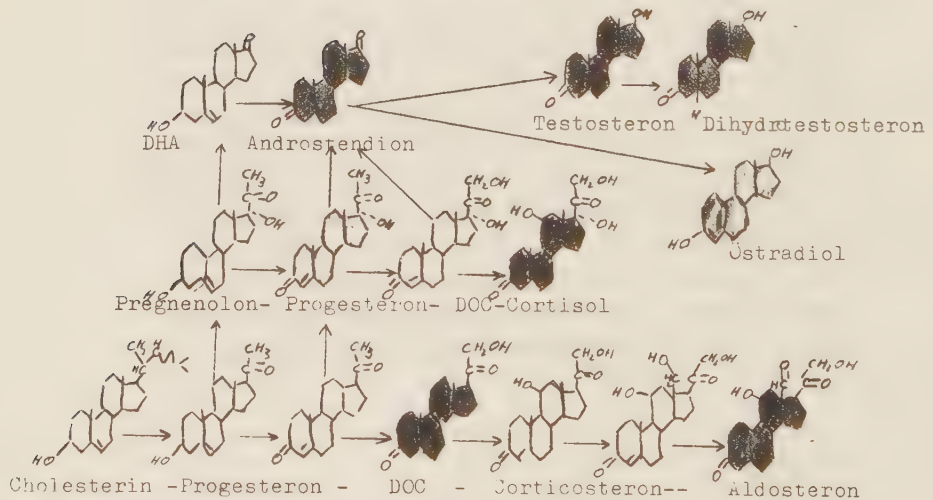
Abb.1 Foet von 50 mm Scheitel-Steisslänge (Vergr. 1:2) , etwa dem 70. Lebenstag entsprechend. Man erkennt im Paramedianschnitt die einzelnen Organe und Organanlagen, vor allem die Augenanlage mit sich entwickelnder Linse bei noch völlig geschlossener Lidspalte sowie nach dorsal ziehenden Sehnerven. Die Augenmuskeln sind deutlich angelegt. Neben der Leber die unverhältnismässig grosse Nebenniere.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Nebennierenrinde keine Möglichkeit zur nennenswerten Speicherung ihrer Inkretprodukte hat, da ihr keine Speicherräume zur Verfügung stehen.

Die zur Nachproduktion von Zellen befähigte Zone liegt ganz aussen und wird gemeinhin als "Kapselzone" bezeichnet, ist aber nicht mit der bindegewebigen Kapsel der Nebenniere identisch! Von hier aus, jenseits der späteren Zona glomerulosa, rücken die Zellen bei besonders stark nachweisbarer mitotischer Aktivität allmählich zum Zentrum hin, wobei sie sich vermutlich Schritt für Schritt auch funktionell differenzieren (vertikaler Regenerationstyp, ganz analog den Verhältnissen an mehrschichtigen Epithelien). Parallel dazu vermögen sich aber auch die einzelnen Schichtzellen mitotisch zu teilen, sodass sich auch eine "horizontale Regeneration" als Möglichkeit ergibt. Diese kombinierte Möglichkeit der Nachproduktion finden wir immer dann im Organismus verwirklicht, wenn eine besonders prompte Anpassung an plötzlich eintretende Bedarfssituationen erzielt werden soll, wie zum Beispiel auch im blutbildenden System. In diesem kann eine Ersatzbildung von Zellen a) aus den Blastenstadien der einzelnen Reifungsstufen und b) aus dem Stammzellenpool heraus erfolgen, je nach der Stärke des aktuellen Bedarfs in der Peripherie.

Trifft es zu, dass die Regeneration von aussen nach innen erfolgt, so gewinnt die Frage grösste Bedeutung, ob die Nebennierenrindenzelle alle Funktionsaufgaben der

verschiedenen Schichten ,die sie Stufe für Stufe pas-  
siert,auch erfüllt,d.h.sich gleichzeitig von der Glomeru-  
losazelle zur Fasciculatazelle und schliesslich zur  
Reticulariszelle "wandelt". Mit anderen Worten,ob auch  
eine funktionelle Differenzierung synchron mit der Wand-  
lung in Betracht kommt. Dies müsste zunächst als bio-  
chemische Möglichkeit erörtert werden. Bei Betrachtung  
der chemischen Molekularprozesse in den einzelnen  
Schichten fallen die Ähnlichkeiten sehr auf,obwohl die  
Wirkungsweisen alles andere als ähnlich sind. Auch der  
Ausgangsstoff,das Cholesterin, ist für alle Rinden-  
fraktionen identisch!



Die Biosynthese der Steroidhormone unseres Schemas zeigt recht eindrucksvoll, dass nur recht einfache "Schritte" einer jeweiligen Hydroxylierung, die auch sicherlich an einfach identische Fermentwirkung gebunden sein können, notwendig sind, um zu neuen Produkten ganz differenter Wirksamkeit zu führen.

Eine Alternative wäre, dass eine Rindenzelle bereits am Orte ihrer vermuteten Entstehung in der "Kapsel" als potentielle "Glomerulosa"-, "Fasciculata" -bzw. "Reticulariszelle" vorprogrammiert ist. Sie würde dann durch die übrigen Schichten hindurchwandern müssen, um an den ihr zugehörigen Standort und Wirkort zu gelangen. Die histologische Beobachtung erbringt indessen keine Fakten, die eine solche Vorstellung wahrscheinlich machen.

Schliesslich besteht die durchaus stärker diskutable Möglichkeit, dass die Zellen der Nebennierenrindenschichten, -einmal gebildet, - sich nur aus sich selbst heraus reproduzieren und einer potentiellen regenerativen Matrix in der Kapsel nicht mehr bedürfen. Dies ist zwar insoweit wahrscheinlich und richtig, als die Schichten den gewöhnlichen Bedarf an Regeneration ohne weiteres aus sich heraus mitotisch reproduzieren, mit der Einschränkung jedoch, dass bei Zerstörungen des Rindenparenchyms oder bei besonders starker Anforderung auf die Matrix zurückgegriffen werden kann. Wir treffen hier wiederum auf ähnliche Verhältnisse wie bei der bereits oben zitierten regenerativen Regelung des Blutzellenbedarfs.

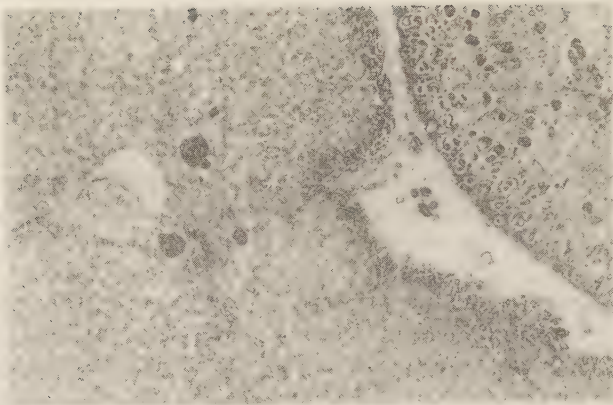


Abb. 2 Die Nebennierenanlage beim Foeten von 113 mm SSL = 104. Lebenstag. Die Nebennierenrinde dominiert im Bilde. Im rechten oberen Bildwinkel ein Teilausschnitt der Niere. Die Nebennierenrinde wird von Gruppen und Strängen dunkelkerniger Sympathicoblasten durchwandert, die das spätere Mark bilden werden. Am Rande der Rinde sieht man die schmale, aus dunkleren Zellen bestehende "Germinativschicht", während die breite dominierende Schicht die sog. "X-zone" repräsentiert.

Nachdem die Theorie der zentripetalen Regeneration der Nebennierenrinde bereits im Jahre 1883 von GOTTSCHAU aufgestellt worden war, bestätigte TONUTTI (1941) die Rolle der äusseren Regenerationsschicht, vor allem durch seine Versuche an hypophysektomierten und unter Vit. C-mangel stehenden Ratten. TONUTTI studierte ebenso wie WALRAFF die "Entfaltung" und die "Rückbildungsvorgänge" unter der Einwirkung der Hypophyse resp. nach Hypophysektomie und prägte den Begriff des "inneren und äusseren Transformationsfeldes". Beide Autoren sahen die Fasciculatazone als die wichtigste Schicht des Erwachsenenorganismus an und hielten die Z. glomerulosa und reticularis als dienlich für spezifische Aufgaben in "speziellen Abwandlungsbereichen", zu deren Hin- und Rückentwicklung die Zellen der Fasciculata befähigt seien. Sie sahen somit die Fasciculata als Mittelpunkt einer nach oben und unten gerichteten, gefächerten Differenzierungs- und Funktionsbreite, - auch im Hinblick auf die natürliche Regeneration der äusseren und inneren Schichten. Dies mag für den ausgereiften Organismus zutreffen, in der foetalen Entwicklungsperiode haben wir indessen noch ganz andere Verhältnisse vor uns:

Die foetale Nebennierenrinde hat nur zwei Schichten (s. Abb. 2), die eindeutig von aussen nach innen gebildet werden. Daran herrscht heute kein Zweifel mehr. Die äussere Zone ist schmal, mitosenreich und zeigt dunklere, kleine Zellen. In der inneren, sehr breiten Schicht werden zytoplasmareichere grössere helle Zellen gefunden, die mit kleinen Granula im Zytoplasma bereits die Zeichen einer Funktion erkennen lassen. Die äussere Schicht dürfte der "Germinationszone" entsprechen (BACHMANN). Die innere, um das Mehrfache

breitere Zone hat zweifellos eine grosse Bedeutung für den Foet, allerdings nicht im Sinne der erst postpartal aufzubauenden Fasciculataschicht zur Stressbewältigung, -der Foet kennt in diesem Sinne keinen "Stress", - sondern in einem eigenen, noch durchaus nicht völlig geklärten Sinne. Ihre Wichtigkeit geht aus den Grössenverhältnissen hervor: bis zum Ende des zweiten Entwicklungsmonats ist die Nebennierenrinde grösser als die Niere! Beim Neugeborenen ist das Verhältnis Niere zu Nebenniere = 3 : 1, beim Erwachsenen jedoch 28 : 1.

Die breite innere Schicht wurde bereits 1911 von ELLIOTT und ARMOUR als "fetalen Cortex" erwähnt. GROLLMANN bezeichnete sie 1936 als "androgene Zone" und GRUENWALD führte 1946 die Benennung "X-Zone" ein.

Nach der Geburt kommt es zum raschen Zusammenbruch der X-zone und zum allmählichen Aufbau der nunmehr notwendigen, zur Stress-adaptation erforderlichen, breiten mittleren Schicht der Fasciculata. Die innere, immer noch deutlich und in Funktion bleibende Z. reticularis stellt sozusagen den Rest der X-Zone dar, -während der Pubertät schwindet sie wieder, um postklimakterisch wieder zu erscheinen und (vermutlich) erneut Androgene zu produzieren. Die äussere Nebennierenrindenschicht, die Z. glomerulosa, ist erst im dritten Lebensjahr wieder aufgebaut.

Postpartal steht die Fasciculata mit ihrer Cortisolproduktion im Mittelpunkt. Sie ist lebenswichtig. Ohne sie kann die Resynthese nach der Muskelarbeit im Zitronensäurecyclus nicht stattfinden, -ein wichtiges Faktum zum Verständnis des Phänomens der Adynamie beim bereits 1855 beschriebenen M. ADDISON.

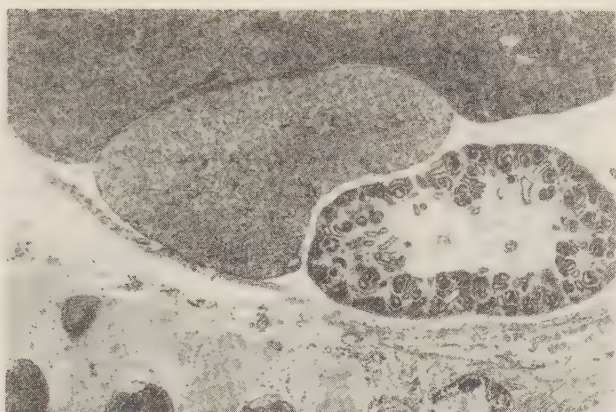


Abb. 3 Die Grössenverhältnisse im Foetalstadium belegt diese Abbildung. Sie zeigt die Leber im oberen Bildrand, darunter die Nebenniere, rechts-seitlich unter dieser die Niere. Am unteren Bildrand erkennt man den Bogen der Wirbelsäule mit den noch knorpligen Wirbelkörpern. Die Nebennierenrindenzellen werden von dunklen Zellsträngen (Sympathicoblasten) durchwandert. Foet von 28 mm SSL=57.Tag.

Die Funktion der X-Zone der foetalen Nebennierenrinde ist für unsere Problemstellung von grosser Wichtigkeit, darum seien ihr einige weitere Ausführungen gewidmet:

Auf GROLLMANN, der schon 1936 eine Androgenproduktion in ihr vermutete geht die Bezeichnung "foetale Geschlechtsdrüse" für die Nebennierenrinde zurück. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Vermutung begegnete allerdings zunächst Schwierigkeiten. Die zum Nachweis angewandte histochemische Methode der PONCEAU-Fuchsinfärbung nach BROSTER und VINES erwies sich als unsicher und launisch. Es boten sich in der Folge 3 Methoden der Beweisführung an:

- 1) die Perfusion von Nebennierenrinden in vivo und in vitro ;
- 2) die Inkubation von Schnitten embryonalen Nebennierenrindengewebes ; und
- 3) die Inkubation von Nebennierenrindenhomogenisaten oder -zellfraktionen.

BLOCH, BENIRSCHKE und HERTIG inkubierten (1959) Nebennierenrindenscheibchen von 12 und 22 Wochen alten Foeten unter Zusatz von  $C^{14}$ -markiertem Azetat. Aus dem gewonnenen Dihydroepiandrosteron konnten sie das zugesetzte markierte  $C^{14}$ -markierte Carbon isolieren, womit bewiesen wurde, dass die foetale Nebennierenrinde aktiv Androgen synthetisiert. Ein gleicher Versuch mit Erwachsenen - nebennierenrinden zeigte einen erheblichen Unterschied in der Fraktion der Androgene und des gebildeten und isolierten Cortisols, sodass die Autoren auf einen differierenden Fermentgehalt der Zellen schlossen. Auch war die

Menge des gebildeten Dihydroepiandrosterons abhängig von der Grösse des Foeten : kleinere Embryonen wiesen in ihren Nebennierenrindenschichten eine relativ stärkere Androgenproduktion auf als grössere, unabhängig vom Geschlecht!

VILLEE, D., VILLEE, A. und ENGEL stellten (ebenfalls 1959) fest, dass menschliche Foeten aus Progesteron und 17-Hydroprogesteron vorwiegend "Porter-Silber-Chromogene" bilden, die sich chromatographisch wie Cortisol verhalten. Ferner ist bekannt, dass Foeten im 40-mm-Stadium 11- $\beta$ - und 21- $\beta$ -Hydroxylase besitzen, ein 60-mm langer Keimling indessen schon die Fermentausrüstung zur  $C_{21}$ -Steroid (Cortisol) und  $C_{19}$ -Steroid (Androgen)-produktion besitzt.

Tierexperimentell konnten NISHIDA und MOCHIZUKI (1963) zur Klärung des Problems beitragen, indem sie nach einer von SZUKI angegebenen Methode das schrotkugelhochgroße Stück einer Nebennierenrinde einer kastrierten Maus in den Hoden einer unreifen Ratte einpflanzten und danach die Vergrößerung der ventralen Prostatadrüsen der behandelten Seite feststellten, woraus sie auf eine Androgenwirkung des fötalen Nebennierenrindengewebes schlossen.

Geht man von einer Androgenproduktion durch die X-Zone der fötalen Nebennierenrinde aus, so kann die vermutliche Bedeutung dieser Produktion für den Foeten nicht unerörtert bleiben. Die Auswirkung auf die Haar-

entwicklung wird später noch Gegenstand unserer Untersuchung sein, indessen kann sich die Bedeutung der so auffallend breiten Schicht nicht in dieser vergleichsweise unwichtigen Funktion erschöpfen, sondern muss eine grundlegendere Bedeutung für den heranreifenden Organismus des Foeten oder für die Schwangerschaft haben.

BENIRSCHKE meint in diesem Zusammenhang, dass der hohe Androgenspiegel zur Aufrechterhaltung der Plazenta notwendig sei. Die Androgene würden allerdings zu Oestrogen umgebaut und zum Erhalt der Plazenta sowie zum Aufbau der glatten Muskulatur benötigt.

Nach heutiger unumstrittener Auffassung wird die Nebennierenrinde vom Hypophysenvorderlappen durch das adrenicotrope Hormon (ACTH) gesteuert. Ganz wesentlich zu dieser Erkenntnis haben TONUTTI, SELYE, VERZAR u.A. beigetragen. Es erhebt sich nun die Frage, ob die Hypophyse auch im Foetalleben diese Bedeutung besitzt, und wenn ja, von welchem Entwicklungsstadium ab.

Einen ersten Hinweis auf die Beziehung zwischen dem speziellen Aufbau der X-Zone und der Hypophyse gaben JOST, JAQUOT und COHEN als sie zeigten, dass eine intrauterine Dekapitation eine Nebennierenrindenatrophie bewirkt. Ganz analog behandelte LANMAN einen anencephalen (und anhypophysären) Neugeborenen über 17 Tage mit ACTH und fand bei der Obduktion dem Gesunden vergleichbare Nebennieren.

Man hielt die bei Anencephalen regelmässig gefundenen schmal-atrophischen Nebennierenrinden (es handelte sich ja meist um Totgeborene) zunächst für "reifer" und "älter"

als die der gleichaltrigen gesunden Foeten. Diese Vermutung schien durch das Wissen begründet, dass die foetale Nebennierenrinde in den ersten Tagen nach der Geburt sehr stark atrophiert und ihr Gewicht von 7 gr auf 3 gr verringert. Dies erklärt sich aus dem totalen Zusammenbruch der X-Zone. Das Ausgangsgewicht von 7 gr (Geburtsgewicht) wird erst in der Pubertät wieder voll erreicht, um dann wieder etwas abzusinken. Dann allerdings sind Schwankungen des Gewichtes im Wesentlichen auf das Verhalten der Fasciculataschicht zu beziehen und dem Grade der von ihr (durch Stress-SELYE) geforderten Anpassungshyperplasie adäquat.

Heute weiss man, dass beim Anencephalen und Anhypophysären die Entwicklung der Nebennierenrinde nicht etwa beschleunigt abläuft, sondern dass bei ihm eine X-Zone nie voll entwickelt wurde! Sie wird nicht voll ausgebildet, ist aber in der Anlage vorhanden, obwohl es keinen hypophysären Impuls gegeben haben kann.

Diese Diskrepanz erklärt man sich damit, dass die erste Phase der X-Zonen-entwicklung durch das HCG (Human-chorion-gonadotropin) der Plazenta gesteuert wird, die in ihrer initialen Kompetenz später von der Hypophyse abgelöst wird. Ob die Hypophyse über das LH (Luteinisierungshormon), wie es BENIRSCHKE (1956) vermutete oder über das ACTH, wie es LANMAN (1961) glaubte, ist noch nicht geklärt.

Die gegenseitige Abhängigkeit im Rahmen des "feed-back" der beiden Organe wird deutlich: nicht nur die Nebenniere leidet bei fetalem Hypophysenverlust oder -mangel, -

auch die Hypophyse erleidet Veränderungen, wenn die Nebennierenrinden intrauterin ektomiert werden, wie TOBIN (1939) an 17 -22 Tage alten Rattenembryonen zeigen konnte. Die Zahl der alpha-Zellen erscheint vermindert, die beta-Zellen verlieren ihre Granula, die undifferenzierten gamma-Zellen ~~st~~ sind vermehrt.

#### IV. Zwischenbilanz I

-----

Aus den vorausgeschickten Bemerkungen gehen zusammenfassend folgende ~~Bemerkungen~~ Feststellungen hervor:

- 1) die fetale Nebennierenrinde ist nur sehr beschränkt mit der des Erwachsenen zu vergleichen.
- 2) Sie besitzt nur 2 Schichten, davon wird die breite innere Schicht als X-Zone bezeichnet. Sie ist mit der späteren Zona fasciculata nicht identisch!
- 3) Es ist in sehr hohem Masse wahrscheinlich, dass diese X-Zone Androgene produziert.
- 4) Auch die foetale Nebennierenrinde ist von dem regulierenden und stimulierenden Einfluss der Hypophyse abhängig, wie die Beispiele aus der speziellen Pathologie zeigen (Anencephalie, Anhypophysie).

## V. Prologomena : Haut-und Haarentwicklung

Wenden wir uns nunmehr den Verhältnissen bei der Entwicklung der Haut und der Haare zu, so finden wir dort folgende bisher bekannten Fakten:

Die Haaranlage wird beim Menschen, -im Gegensatz zu anderen Säugern, wie z.B. Mäusen, die nackt geboren werden, - bereits in der Foetalzeit ausgebildet. Die Differenzierung der Haare beginnt in einem noch sehr jungen Entwicklungsstadium in einem noch fast unreifen Hautgewebe. Zwar ist die Basalschicht schon erkennbar, aber der Weg bis zu einer ausgereiften Epidermis ist noch weit. In der Literatur wird die erste Haaranlage im Zeitpunkt der Mitte des dritten Foetalmonats beschrieben. Sie wird konstant zuerst im Bereiche der Augenbrauen und der Augenlider gefunden, erst später setzt eine ähnliche Entwicklung am Schädel ein. Die Haaranlagen werden nicht primär unter der Epidermis aus dem Mesenchym formiert, sondern sollen aus der Epidermisbasis entstehen. Eine mitotische Aktivitätssteigerung ist Voraussetzung, eine formative Programmierung lokales Erfordernis. In der ersten Hälfte der Foetalzeit sollen alle Haarfollikel angelegt werden, die germinative Fähigkeit der Basalzellen soll damit erschöpft sein. Da die Hautoberfläche ständig zunimmt, muss die ursprünglich sehr dichte Gruppierung der Haare allmählich lichter werden. Erst zwischen dem 4. und 8. Entwicklungsmonat sollen sich die Zonen dichteren Haarwuchses an der Kopfhaut und an den Augenbrauen und -Hörn herausbilden. Das erste Haarkleid wird "Lanugohaar" genannt. Es ist bis

zum Ende der ersten Hälfte der Foetalzeit voll entwickelt. In der zweiten Hälfte beginnt es auszufallen und wird durch die kräftigeren Terminalhaare (aus den gleichen Follikeln) ersetzt. Die einzelnen Haartypen gleichen sich in ihrer anatomischen Struktur, weisen aber Unterschiede in der Blutversorgung und in ihrer histochemischen Reaktion aus (MORETTI).

Die in utero abgestossenen Haare mischen sich der Vernix caseosa bei, die aus den Talgdrüsen gebildet wird. Bleibt in seltenen Fällen das Lanugohaarkleid erhalten, so kennt man die Bezeichnung des "Löwenmenschen".

Wie bereits oben erwähnt, werden die Mäuse nackt geboren. Erst in den ersten beiden Lebenswochen wird das Fell entwickelt. In frühen Haarcyklen fand MORETTI einen erhöhten Histamingehalt in der Haut der Mäuse, den er mit einer gleichzeitig vermehrten Zahl von Gewebsmastzellen in Verbindung brachte. Am Ende des Telogens stieg die Zahl der Mastzellen an und erreichte mit dem Anagenstadium (der Mitosen) ihren Höhepunkt, um dann mit dem Katabogen wieder abzusinken. Diese Beobachtungen sind gewiss sehr bemerkenswert, sie müssen nur durch folgende Feststellungen ergänzt werden, - und darin sehen wir den Sinn und die Berechtigung der hier von uns versuchten synchronen Betrachtungsweise: die Maus entwickelt erst nach der Geburt eine X-Zone in ihrer Nebenniere! Im Foetalleben hat sie keine X-Zone! - Ebenso ist es wichtig, daß der menschliche Foet in dem Stadium, in dem er seine haarfollikel anlegt mit Sicherheit noch keine Mastzellen hat!

Hinsichtlich der örtlichen Induktionsverhältnisse ist eine neuere Arbeit von KOLLAR erwähnenswert: danach scheint eine lokale induktive Beziehung zwischen Epithel und Mesoderm zu bestehen. KOLLAR trennte an verschiedenen Stellen Rücken, Schnauze und Pfoten) der unreifen Maus das Epithel vom Mesoderm. Bei einfacher Isolierung kam es zu keiner Haarfollikelbildung aus der Epidermis. Dies zeigt, dass keine Schicht für sich allein zur Entwicklung von Haaren fähig ist.

Die Vorstellung der Induktionswirkung geht auf den Begründer der experimentellen Embryologie P.J. ROUX zurück, fortgeführt von SPEMANN, O. HERTWIG, WOERDEMANN und TWITTY (1959) mit dem schon klassisch gewordenen Versuch der Transplantation des Ektoderms der späteren Augenlinse zum Nachweis der induktiven Wirkung des Augenbläschens.

Aber auch die Biochemie hatte bei der Suche nach induktiv wirkenden Stoffen grosse Erfolge: NEEDHAM fand (1934) eine ganze Reihe unspezifisch wirkender Induktionsstoffe, wie Adenylsäure, Stearinsäure, Steroide und anorganische Verbindungen wie Silikon und Methylenblau. FELL konnte (1952) einen Effekt von Vit. A auf die Keratinisierung der Epidermis nachweisen, wobei jedoch der Wirkungsmechanismus noch keineswegs geklärt ist. Neuere Versuche von TIEDEMANN (1961) zeigen, dass die RNS wohl keine Rolle bei der Induktion spielt, wohl aber Proteine und Nukleoproteide bestimmter Prägung.

Die Differenzierung ist aber offenbar nicht nur allein von der Wirkung bestimmter Induktionsstoffe abhängig, sondern auch hormonalen und Vitamineinflüssen unterlegen. Die Verhornung des Vaginalepithels ist, wie HARDY (1953)

zeigen konnte, vom Östradiol abhängig. Cytologische Cyklusbestimmungen sind erst als praktische Anwendung dieser Kenntnisse möglich geworden! Setzt man jedoch dem Schleimhautpräparat in vitro Vit. A. zu, so wandelt sich das Plattenepithel in ein kubisches um und beginnt Schleim zu sezernieren (FELL, 1952 und WEISS, 1955).

#### VI. Zwischenbilanz II : Haarentwicklung

- 1) Die Entwicklung der Haare erfolgt beim menschlichen Foeten ab 3. Entwicklungsmonat aus der Epidermis mit bestimmten initialen Schwerpunkten im Gebiet der Augenbrauen und -lider.
- 2) Der Einfluss, der zu dieser Haarentwicklung führt, ist weder lokal noch allgemein noch sicher bekannt. Er wird nur vermutet bzw. gesucht. Hormonale, nervale und biochemische Einflüsse sind zu diskutieren.
- 3) Welche Gründe lassen sich für die Annahme geltend machen, dass die Haarentwicklung mit der Nebennierenrindenfunktion in Zusammenhang steht?

## VII. Eigene Untersuchungen

Die von uns untersuchten 65 menschlichen Foeten, deren Längen zwischen 5,00 mm und 200,00 mm Scheitel-Steißmaß lagen, wurden in je 20 sagittalen und parasagittalen Medianschnitten untersucht. Es liegt auf der Hand, dass die Hypophyse nur im Sagittalschnitt der Medianebene, die Nebenniere jeweils nur in einer Paramedianschnittebene optimal angetroffen werden kann.

Im Einzelnen konnten wir eine Tabelle erstellen, die zunächst die Länge der einzelnen Foeten und sodann ihr möglichst genaues Lebensalter ablesen lässt. Die Alterserrechnung erfolgte nach den oben näher angegebenen Methoden von PATTEN bzw. STREETER. Als Kontrolle wandten wir auch die Rechnung von HAASE an, nach der die Länge des Foeten in Zentimeter dem Quadrat der Monatszahl, gerechnet von der letzten Menstruation (in den ersten 5 Monaten) entspricht. Vom 6. Monat an wird die Länge des Foeten durch 5 dividiert, um auf das Alter zu schließen. Eine Ausnahme von dieser Regel erheischt nur der erste Monat, denn in diesem hat das Chorion einen Durchmesser von 1 cm, der Keimling jedoch misst nur 0,1-0,2 m.

Durch unsere tabellarische Zusammenstellung ergab sich uns ein ziemlich lückenloses Bild der ersten 14 Lebenswochen. Da die Wachstumsrate des Foeten von einer Woche zur anderen erheblichen Schwankungen ausgesetzt ist, er also nicht kontinuierlich, sondern eher "sprunghaft" wächst, folgten wir der Einteilung von PATTEN, nach der das errechnete Lebensalter in Tagen ausgedrückt wird. Dies erhöht zwar die Fehlerquote, bedingt durch die Meßmethode, wird aber, wie wir

meinen ,den geringen Längenunterschieden der Foeten gerechter. Auch glauben wir,nur auf diese Weise feinere Differenzen aufzeigen zu können ,die bei einer gröberen Zeiteinteilung untergehen würden.

Unsere Untersuchungen konzentrierten sich in erster Linie auf die Haare bzw.die Haut, in zweiter Linie auf die Nebenniere und drittens auf die Hypophyse.

1) Haare:

Die erste sich abzeichnende Entwicklung von Haaren fanden wir an der Augenlidfalte eines 57 Tage alten Foeten (SSL: 28 mm). Man erkennt eine gewisse Verbreiterung des Epithels der Epidermis im Sinne einer Entwicklung von Zwei-und Mehrschichtigkeit. Das zum Vergleich dargestellte Primitivepithel der Rückenhaut eines 55 Tage alten Foeten(SSL: 26 mm) zeigt eine ganz einfache doppelte Zellage ,die sich meist kubisch ,nur am Rande der Abbildung annähernd zylinderzellig darstellt. Mastzellen wurden von uns in keinem der sehr zahlreichen Entwicklungsstadien nachgewiesen! Vor allem nicht in jenen besonders interessanten,ersten Haarbildungsstadien überhaupt. Da man mit jedem Totalschnitt durch einen Foeten die gesamte Körperdecke zur systematischen Untersuchung vor sich hat,kann man hierzu ziemlich sichere Aussagen machen.

Nach unseren Beobachtungen müssen noch 15 weitere Tage vergehen,ehe die ersten subepidermalen Knospenbildungen einsetzen,die die junge Entwicklung einer Haaranlage anzeigen.

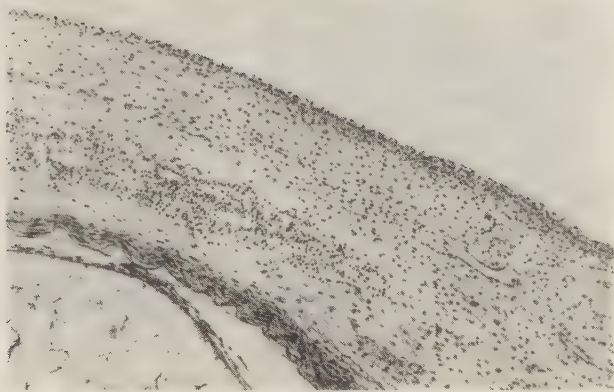


Abb. 4 Die "primitive" Epidermis ist kaum als solche zu benennen. Man sieht ziemlich locker liegende kubische Zellreihen in allenfalls zweifacher Schichtung, am rechten Bildrand in zylindrische Zellformen übergehend.  
Schädelhaut eines Foeten von 26 mm SSL, 55 Tage alt

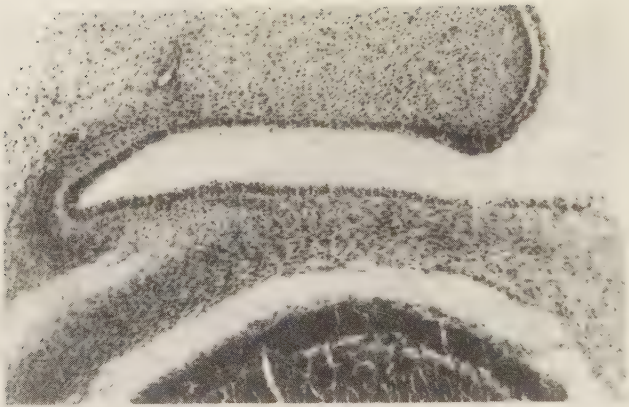


Abb. 5 Augenlidfalte eines Foeten im 28 mm-Stadium (= 57 Tage Lebensalter) Man erkennt am Lidrand eine umschriebene Verbreiterung des Lidepithels mit sich anbahnender Mehrschichtigkeit, -noch keine Follikelbildung! In der unteren Bildhälfte der Augenbulbus

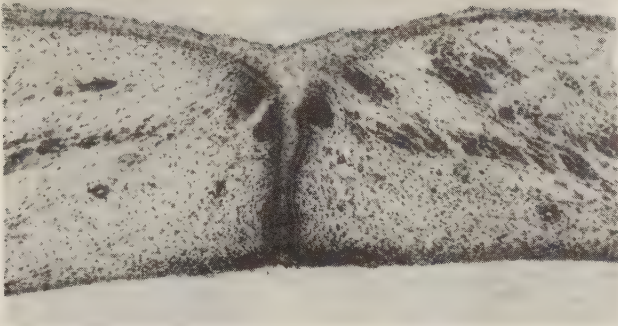


Abb.6 Lidspalte eines Foeten von 50 mm SSL (= 70 Tagealt)  
Das Deckepithel bildet eine noch zusammenhängende ,  
nicht aufgerissene Formation . Am äusseren Lidwinkel  
erste knospenförmige Anlagen von Haarfollikeln. Die  
dunklen Streifen ,schräg durch die Lider verlaufend,  
stellen embryonale Muskelfaserzüge dar. Das Mesenchym  
ist embryonal-locker.

Beim Foeten von 50 mm SSL, das entspricht einem Lebensalter von 70 Tagen, können wir die ersten, bei systematischer Untersuchung angetroffenen Haarfollikelbildungen feststellen. Man erkennt das "Abtropfen" von Basalzellen in den subepidermalen Bereich, Mitoseaktivität und eine eigenartige konzentrisch-zwiebelschalenartige bzw. strudelförmige Anordnung der primitiven Follikelknospen. Ihre Entstehung setzt zwingend die Existenz einer "Basalschicht" voraus, d.h. das Stadium der Ein- bzw. Zweischichtigkeit der Epidermis muss überwunden sein. In der seit Ende des zweiten Monats bestehenden zweischichtigen Körperdecke (sog. "Periderm") kann sich keine Haaranlage entwickeln. Nachdem die Entwicklung an Lidern und Brauen begonnen hat, schreitet sie von kranial nach caudal fort. Die langsam zunehmende Behaarung fördert einen ganzen Monat.

Dabei läuft die Entwicklung im Einzelnen immer gleich ab. Einer subepithelialen Zusammenballung folgt die Follikelbildung mit allmählicher Verlagerung der Knospe in die Tiefe des Corium. Den ursprünglichen "Zellhaufen" ordnet sich sodann ein "Mantel" von Aussenzellen zu, die die Primäre Papille umgeben, und aus denen sich wiederum Ausstülpungen nach oben und nach unten (orientiert zur Epidermis) entwickeln.

Die nach oben, also gegen die Epidermis gerichtete Proliferation stellt die Anlage der späteren Talgdrüse dar, während die nach unten sprossenden Zellen später die Haarwurzel bilden. Zwischen dem vierten und dem achten Entwicklungsmonat ist ein dichtes Kopf- und Brauenhaar entstanden.

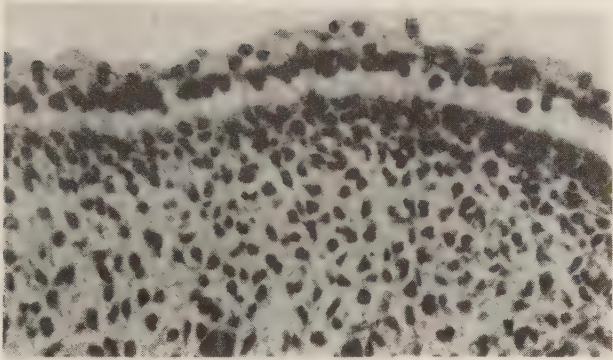


Abb. 7

Das Epithel der äusseren Haut ist im Stadium eines jungen Foeten von 28 mm SSL (=57 Tage) noch gestaltet wie ein Zylinderepithel einer Schleimhaut. Man sieht nur eine angedeutete, allerdings dichtkernige basalzellige Gruppierung

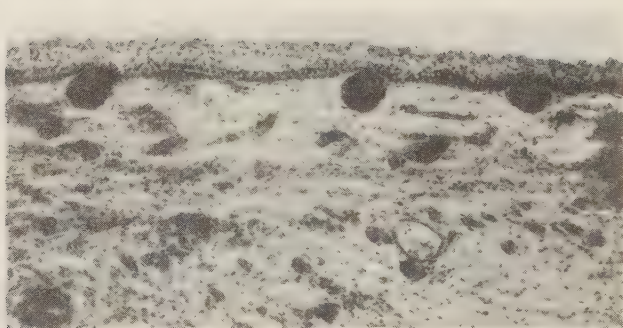


Abb. 8 Erste Haarfollikelanlagen im frontalen supraorbitalen Bereich, während die Epidermisreifung des Stammes noch weit zurückgeblieben ist. Noch enger Kontakt der Follikelanlagen mit der epithelialen Basis!

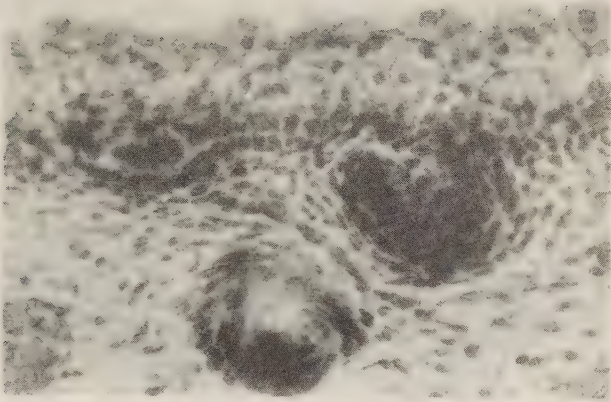


Abb. 9

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man deutlich die Frühentwicklung der Haaranlage: unter einer mehrschichtig gewordenen Epithelanlage bilden sich strudelförmige Knospen aus der Basalschicht und drehen sich sozusagen in die Tiefe spiralg vor.

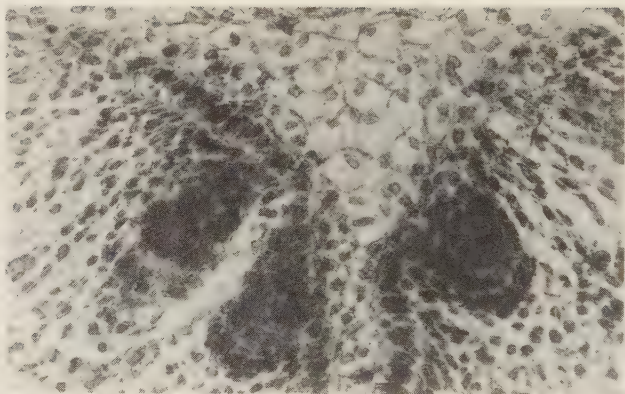


Abb.10 Bisweilen treten Haaranlagen ,-besonders an den Augenlidern,- gebündelt und in Gruppen auf.

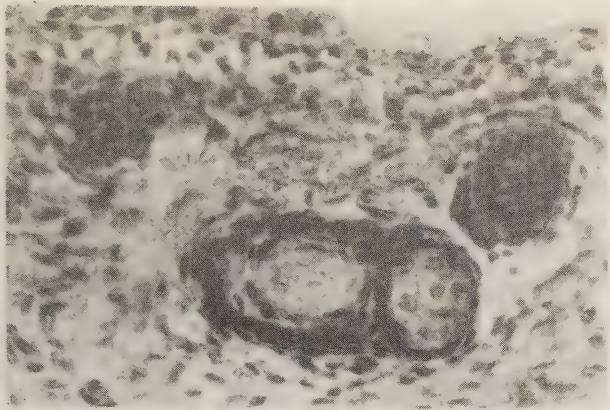


Abb.11 Hier erkennt man an einem bereits älteren Foeten (85 mm-SSL = 86 Tage alt) erstens den Querschnitt eines Haares als Produkt der subepidermalen Follikelanlage und zweitens (rechts im Bild) eine Ansammlung grosser, heller, zytoplasmareicher Zellen ,die eine junge Talgdrüse repräsentieren.

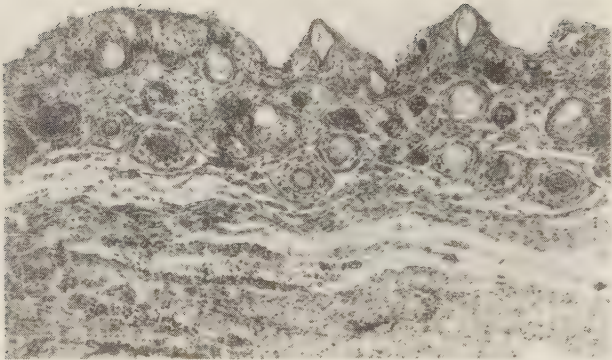


Abb. 12 Beim reiferen Foeten von 90 mm.SSL (= 93 Tage alt) sieht man dichte Haarfollikel unter der Epidermis mit komplett ausgebildeten Haaren und zahlreichen dazwischen eingelagerten Talgdrüsen. Die Epidermis ist mehrfach geschichtet, in Stadien unterteilt und zeigt eine typische Basalis sowie auch schon schwache Verhornung.

## II. Nebennieren

In der Reihe unserer 65 Foeten fanden wir bei systematischer Untersuchung des Verhaltens der Nebennieren erstmals im 13-mm-Stadium, das entspricht einem 42. Entwicklungstag, eine geschlossene Zellansammlung, die der primitiven Konglomeratbildung einer frühen Nebennierenrindenanlage entspricht. Dies stimmt mit den Angaben von WILLIS überein, der den Termin für die Entstehung der Nebennieren in die 6. Lebenswoche legt. Wir fanden die Rindenanlage allerdings völlig ungeordnet, nicht geschichtet, und können darin nicht die Angaben von H. BOENIG bestätigen, der (1942) beschreibt, dass sich die Nebennierenrindenzellen sogleich nach dem Loslösen vom dorsalen Coelomepithel " zu Strängen ordneten und eine der Fasciculata ähnliche Formation annahmen". Erst viel später, erstmals am 68. Tag der Entwicklung, sahen wir eine trabekelartige, fast syncytial anmutende Anordnung der Rindenzellen, die allerdings keine säulenartig gestreckten Verläufe, sondern eher gewellte Strukturen bilden. Die zonale Unterteilung in zwei deutlich unterscheidbare Schichten fanden wir frühestens beim Foeten des 25 mm SSL-Stadiums, d.h. am 54. Entwicklungstag! Die Nebennierenrinde bleibt in allen diesen Stadien praktisch nicht anfärbbar für die Färbungen mit Haemalaun.-Sudan, PAS, MASSON-GOLDNER-Trichrom). Die innere X-Zone verbreitert sich langsam und dominiert bald beträchtlich über die schmal bleibende Aussenzone.

Wir können die Feststellung von WILLIS voll unterstützen dass die foetale Nebennierenrinde für eine sehr lange Zeit,nämlich praktisch bis zur Geburt in nur zwei Zonen unterteilt bleibt. Erste,feinste Lipoidgranula im Zellzytoplasma der X-Zone fanden wir erstmals bei einem Foeten des 50 mm-Stadiums SSL = 70.Entwicklungstag(s.u.)

In unserer Reihe war es gut möglich,die Ascension der Nebenniere zu verfolgen. Lag sie anfangs im Caudalbereich,nahe dem Geschlechtshöcker, so "wandert" sie, d.h.verschiebt sie sich durch die Wachstumsverhältnisse allmählich paravertebral in Richtung auf die Leber. Erst gegen Ende des dritten Monats liegt die Nebenniere der Niere benachbart,um in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sich deren oberem Pol anzuschmiegen.

Besonders reizvoll war nun die vergleichende Untersuchung ,die parallele Betrachtung des Entwicklungsstandes der Haaranlagen(s.o.) und der Nebennieren im Stadium der Haarfollikelbildung. Beim Foeten von 50 mm.Scheitel-Steißlänge = 70.Entwicklungstag fanden wir, wie oben mitgeteilt und bildlich dargestellt,die erste Haarfollikelbildung. Die Nebennierenrinde dieses gleichen Foeten wird in Abb.13 dargestellt ! Wie man sieht, ist sie recht kräftig entwickelt,zeigt eine breite X-zone,die von zahlreichen Sympathicoblasten durchwandert wird und lässt einen locker-trabekulären Aufbau erkennen.Die Sinusoide sind breit.In diesem Stadium fanden sich erste sudanophile Tröpfchen im Zytoplasma zahlreicher Zellen,die eine produktive Aktivität zu belegen schienen,die jedoch niemals zu grosstropfigen Fettvakuo-len gediehen waren wie etwa bei der Fasciculatazelle des Erwachsenen.

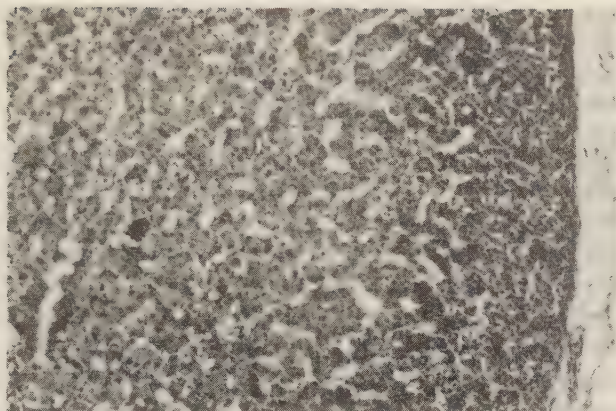


Abb. 13 Die Nebennierenrinde eines Foeten von 50 mm  
SSL = 70. Entwicklungstag. - Rechts im Bilde die  
schmale "Germinativ"-zone mit kleinen dunkel-  
kernigen Zellen, links und Mitte die breite  
X-zone ! Weite Sinusoide, feinste Lipoidgranula  
im Zytoplasma der Zellen der X-zone. Kleine Sym-  
pathicoblastenhaufen und -stränge durchdringen  
die Rindenzone auf ihrem Wege zum Zentrum, in dem  
sie das spätere Nebennierenmark bilden.  
Wir halten diese Nebennierenrinde für bereits  
hormonal aktiv. Sie steht in Parallele zu der  
beginnenden Haarfollikelbildung des gleichen  
Entwicklungsstadiums (s.o.), Abb. 6, 8, 9 und 10 !

### III. Hypophyse

-----

Entsprechend der endokrinologischen Bedeutung der Hypophyse wird der "Grundstein" ihrer Bildung schon in recht frühem Zeitpunkt, nämlich in der 4. Lebenswoche, gelegt. Am Dach der Mundbucht bildet sich die Hypophysenfurche aus, die sich durch Bindegewebsproliferation zur "RATHKE'schen Tasche" verlängert. Durch verstärkte Mitosen bestimmter ~~der~~ ektodermaler Zellen entsteht das "Hypophysensäckchen", aus dem sich die spätere Adenohypophyse differenzieren wird. Noch steht es mit dem bindegewebigen Hypophysenstiel mit dem Mundbodendach in Verbindung. Dieses Bindeglied reißt im zweiten Monat, der Stiel degeneriert und das "Säckchen" wird zum Boden des Zwischenhirns verlagert, wo es in einer Einstülpung der knorpligen Schädelbasis Platz findet. Man kann allerdings wohl eher sagen, dass die knorplige Schädelbasis "um das Säckchen herumwächst", wobei auch die angelagerten nervalen Gewebsanteile von der Hirnbasis miterfasst und deutlich in Form einer "Zerrung" gedehnte werden (vgl. Abb. 14 und 15). Auf diese Weise entsteht der Hypophysenstiel, der ja ausschliesslich zum Hinterlappen zieht und gehört, wenngleich seine Bahnen und Impulse (Saftströme) auch zum Vorderlappen Beziehungen haben und diesen regulativ steuernd beeinflussen. Die Verbindungen werden in den beiden genannten Abbildungen schon beim 57 mm langen Keimling deutlich!

Die ektodermalen Anlagen der Hypophyse schmiegen sich an der Hirnbasis einer trichterförmigen Ausstülpung, dem *Prozessus infundibuli*, an. Erst gegen Ende des zweiten Monats besteht eine feste Verbindung zwischen den beiden Anteilen. Aus dem ventralen Säckchenanteil entsteht der Vorderlappen, aus dem dorsalen Abschnitt der Mittellappen und aus dem *Prozessus infundibuli* der Hinterlappen. In Serienschnitten ist es möglich, die von uns abgebildeten Darstellungen zu erhalten.

Neben der hier kurz umrissenen Entwicklung und bildlichen Dokumentation ist die Frage nach dem Zeitpunkt der ersten Funktionsaufnahme der Hypophyse wichtig. Die zytologische Differenzierung soll bei einer SSL von 30 mm beginnen (WILLIS). Nach GROSSER und ORTMANN treten bereits in der achten Woche als erste die  $\beta$ -Zellen in Erscheinung, während gamma-Zellen erst in der neunten und alpha-Zellen frühestens nach 9 1/2 Wochen nachweisbar sind. Die Hypophalamusneuronen sind erst weit später "reif", ihre Hormone werden erst in der postpartalen Periode in nennenswertem Umfange gebildet, worauf auch die Konzentrationsunfähigkeit der foetalen Niere beruht (kl. GOERTTLER).

Bei der Durchmusterung unserer Foeten stellten wir im 13 mm-SSL-Stadium (= 42. Tag) erstmals eine Hypophysenanlage fest. Als Orientierungshilfe dient jeweils die bereits sehr früh entwickelte Zunge und das Rachendach (in selbstverständlich notwendigen Mediansagittalschnitten). In diesem Stadium ist auch das Mund-Rachendach erstmals als knorpeliges Gewebe zu erkennen, vorher wird es lediglich von embryonalem Bindegewebe gebildet.

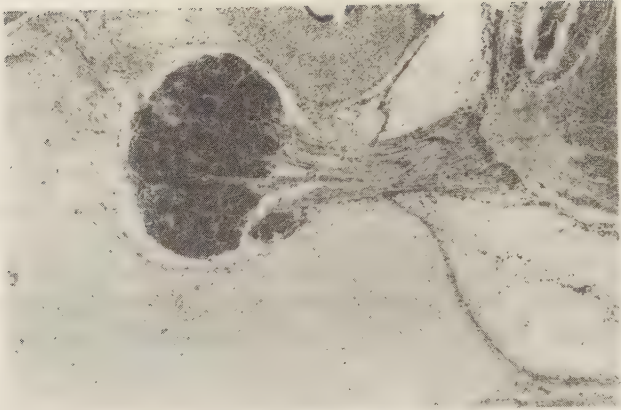


Abb. 14 Die embryonale Hypophysenanlage wird vom Knorpelgewebe der Schädelbasis(Rachendachknorpel) wie von einer Zangenbewegung umfasst. Der vorgestülpte Teil des Hypothalamus(Prozessus infundibuli) wird dabei mit erfasst. Er persistiert und bildet die spätere Hirn-Hypophysenverbindung des Hypophysenstiels. Seine Entwicklung ist in der Abbildung besonders eindrucksvoll zu erkennen. Die Hypophyse liegt bereits in der "Sella turcica". SSL : 28 mm-Stadium (=57.Tag!).

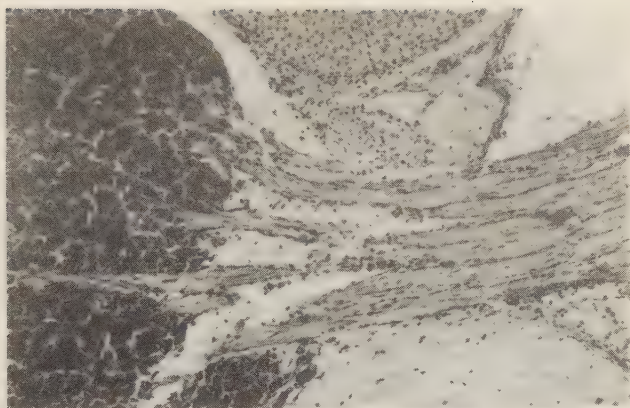


Abb. 15) Bei stärkerer Vergrößerung (der Abbildung 15)ge-  
-----langt das Gebiet des "Isthmus" des Türkensattels  
zur Darstellung. Man erkennt die gestreckten Nerven-  
faserbahnen des späteren Hypophysenstieles und ihre  
Verbindung mit den dunklen Zellen der embryonalen  
Hypophysenvorderlappenanlage (linke Bildhälfte).  
Foet von 28 mm-SSL (=57.Tag).

Die HVL-zellen wuchern zu einem knötchenförmigen Knäuel ,das durch einen kometenförmigen "Schweif" , der durch den Isthmus des Türkensattels zieht,mit der Hirnbasis in Verbindung steht und bleibt.

Es wäre besonders wichtig,den Entwicklungsstand der Hypophyse in demjenigen Zeitpunkt zu prüfen,an dem wir nach dem Vorstehenden die erste haarfollikelbildung und die erste(?) Nebennierenrindenfunktionsaufnahme vermuteten. Es ist dies die Gruppe der Foeten um das 50 mm SSL- Stadium (=70.Entwicklungstag). Wir fanden die Hypophyse in diesem Stadium in die Sella turcica eingebettet,mit einer bindegewebigen Kapsel versehen und in Vorder-und Hinterlappen geordnet. Spezielle Zellen konnten wir nicht differenzieren,was jedoch einen überwiegend technischen Grund hat : die jeweils für unsere sämtlichen Präparate notwendigen Grossflächenschnitte der ganzen Foeten(s.Abb. 1) machten es unabdingbar,dass die Schnittstärke etwas dicker war als 3-5 my ,nämlich ca 5-7 my. Sehr dünne Schnitte, wie man sie für Spezialfärbungen benötigt kann man leicht anfertigen,wenn man nur die Hypophyse allein untersucht,nicht aber,wenn man einen Grossflächenschnitt herstellen will. Was die Zelldifferenzierung anlangt, so beziehen wir uns auf die oben mitgeteilten Teilangaben von GROSSER und ORTMANN.Weiteres s."Diskussion"!



Abb. 17 Diese embryonale Hypophyse entspricht dem 50-mm-SSL-stadium ( $\approx 70$  Tage) des gleichen Foeten, dessen beginnende Haarfollikelbildung wir in den Abb. 6, 8, 9 und 10 gaben. Ferner ist die Abbildung 13 der Nebennierenrinde des gleichen Stadiums zu vergleichen! Die Hypophyse dieses Entwicklungsstadiums ist nach Meinung fast aller Autoren funktionsaktiv!

### VIII. Diskussion :

Wenn wir die Ergebnisse unserer embryologischen Untersuchungsreihe zusammenfassen ,so können wir Folgendes feststellen:

Wir haben den sicheren Nachweis einer beginnenden Haarfollikelbildung im 50-mm-SSL-stadium des Foeten, d.h. an seinem 70. Entwicklungstag. Dieser Zeitabschnitt fällt zusammen mit einer scheinbaren Funktionsaufnahme einer Nebennierenrinde mit voll ausgebildeter sog. X-Zone, für die eine Androgenproduktion schon seit längerem vermutet wird. Zu gleicher Zeit ist aber auch die Hypophyse bereits entwickelt und mit ihren sämtlichen Anteilen in der noch knorplig gestalteten Sella turcica der Schädelbasis gelagert. Untersuchungen anderer Autoren lassen vermuten, dass auch die Hypophyse schon kurz vor diesem Zeitraum ihre oder eine gewisse Steuerfunktion aufnimmt.

Der Reiz einer embryologischen synoptischen Vergleichsstudie liegt in der originalen ,am gleichen Objekt (Foeten) möglichen Betrachtung und Beurteilung der verschiedensten Organe und ihres Entwicklungs- und Funktionszustandes.

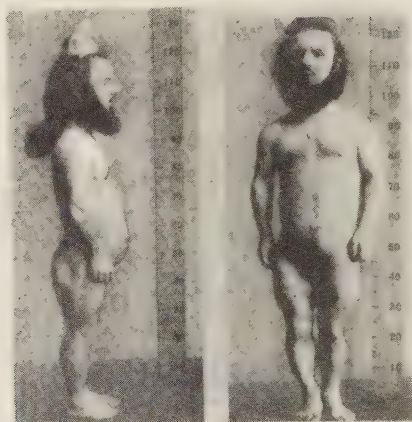
Die von uns vertretener These einer hormonalen Induktion der foetalen Haarfollikelbildung durch Androgene (oder ähnliche corticoide Stoffe) stand, soweit wir wissen, noch nicht zur Diskussion und erfuhr noch keine vergleichend-embryologische analytische Betrachtung. Trifft unsere Annahme einer Beeinflussung der Haarfollikelbildung durch die Androgene der X-zone der Nebennierenrinde zu, so könnte man dann auch umgekehrt den

Schluß ziehen ,dass die Haarfollikelbildung als Ausdruck,ja Beweis einer Funktionsaufnahme bzw. eines bestimmten Funktionsgrades der Nebennierenrinden gelten kann!

Dass die Nebennierenrinde und speziell die von ihnen produzierten Androgene eine Beziehung zur Haarentwicklung überhaupt haben,ist wohl unumstritten. Die spezielle Pathologie spricht eine deutliche Sprache. Besonders im praepubertären Organismus wirkt sich ein pathologischer Androgenüberschuss äusserst schwerwiegend aus,-nicht nur auf die sekundären Geschlechtsmerkmale wie Genitale,Stimme, Behaarung ,sondern auch auf die Muskulatur und Psyche. Die Behaarung aber ist das äusserlich auffallendste Symptom des adrenogenitalen Syndroms. Als Beispiel möge eine Abbildung aus einer Arbeit von R.RÖSSLE dienen(s.Abb.18.).

Dass aber nicht nur die Dichte und Stärke des Haarwuchses in der Quantität durch Androgene beeinflusst werden,möge das folgende Beispiel zeigen(Fall aus dem Jahre 1953,Pathol.Institut der F.U.Berlin im städt.Krankenhaus WESTEND ) :

Die erste Abbildung (19) zeigt ein 5-jähriges,bis dahin gesundes,normales weiblaches Artistenkind mit weichem,dünnem,seidigem blondem Haupthaar. 3 Jahre später hatte sich ein ganz ausgeprägter Morbus CUSHING mit starkem adrenogenitalem Einschlag entwickelt.Ausser der Stammfettsucht und Vollmondgesicht fällt die Verhänderung der Behaarung und der Haarqualität auf! Aus den weichen blonden Haaren waren starre,dunkle,zottige Haare geworden.



Maskulinisierung durch Nebennierenrindensom: 16jähr. Mädchen

Abb.18 Darstellung eines Falles von adrenogenitalem Syndrom bei einem 16-jährigen Mädchen mit virilisierendem Nebennierenrindenadenom. (Reproduktion aus RÜSSLE : Virchows Archiv 308,519-1941)



Abb. 19 Fünfjähriges Mädchen mit blondem ,seidig-weichem  
Kopfhaar. Das gleiche Mädchen drei Jahre später  
s.folgende Abbildung!

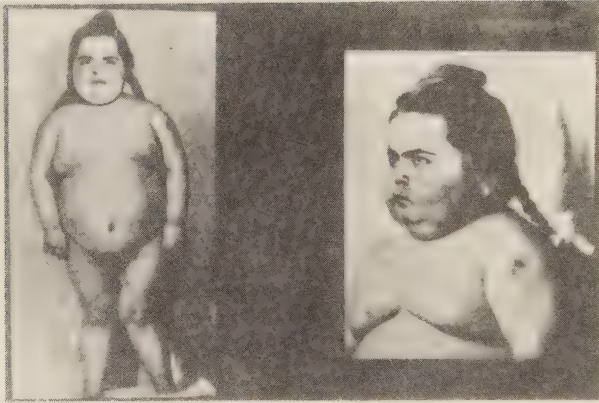


Abb. 20 Die Wirkung eines Cortison und Androgene bildenden Nebennierenrindencarcinoms auf einen jugendlichen weiblichen Organismus zeigen diese Bilder eines jetzt 8-jährigen Mädchens. Typischer Morbus CUSHING mit starkem adrenogenitalem Einschlag. Kurzer Hals (Stiernackigkeit), Stammfettsucht, Vollmondgesicht, Striae. Behaarung intensiv, dunkel, kurz-drahtig-zottig. Augenbrauen zusammengewachsen. Oberlippenbartwuchs (rasiert)

Starke Scham-, Nacken- und Achselbehaarung trat in Erscheinung. Das 8-jährige Mädchen pflegte sich regelmässig zu rasieren! Vor allem waren die Augenbrauen männlich-dicht, breit, dunkel und über der Nasenwurzel zusammengewachsen. Mit 11 Jahren, nachdem sich die hier gezeigten Phänomene noch verstärkt hatten, wies das Kind nach Angaben der behandelnden Ärzte die Psyche einer 30-Jährigen auf, -mit allerdings ausgesprochen männlich-energischen Wesenszügen. Das Kind verstarb im Alter von 12 Jahren. Autoptisch wurde ein Nebennierenrindencarcinom festgestellt.

Der Fall scheint uns deutlich zu machen, dass die Androgene nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Behaarung zu beeinflussen vermögen.

MORETTI meint, dass die Lanugobehaarung, die Wimpern, Augenbrauen und auch die Behaarung der Gliedmaßen hormonunabhängig seien, während die Axillar-, der grösste Teil der Pubes und die Kopfbehaarung bei beiden Geschlechtern hormonbeeinflusst, die Terminalhaare des Gesichtes, der Schultern und des Rückens aber als sekundäres Geschlechtszeichen des männlichen Individuums aufzufassen seien. Dies mag für die Ansprechbarkeit der verschiedenen Lokalisationen, und auch dann noch zeitlich programmiert, zutreffen. Es gilt allerdings noch die vielfältigen individuellen rassischen, familiär-genetischen, und exogenen Nebenfaktoren zu berücksichtigen! Dass die asiatische Rasse beispielsweise sich durch verhältnismässig spärliche Haarentwicklung (Bart, Axillen, Pubes) auszeichnet, ist bekannt. Dass eine Überproduktion der Talgdrüsen zu

Haarausfall (Glatzenbildung) führt, wurde bereits erwähnt. Vitaminmangelschäden können ebenso von Haarausfall begleitet sein wie bestimmte Vergiftungszustände. Thyroxinmangel (Myxödem) ist stets mit Haarausfall verbunden, vgl. LABHART).

Seltene Fälle völliger Haarlosigkeit (Atrichia congenita totalis) beruhen auf einer Schädigung des keimplastischen Materials. Dabei kann die Schädigung entweder genetisch verankert oder durch toxische oder traumatische Einflüsse während der Foetalzeit hervorgerufen worden sein. Bei Blutsverwandten trifft man dementsprechend auf eine gewisse Häufung dieses Phänomens.

Beim "kleinen Formenkreis" treten neben Haarmangel auch kongenitaler Nagelmangel bzw. Nagenhypoplasie auf. Bei der "Anhidrosis hypotricnotica", dem sog. "grossen Formenkreis" fallen neben Haar- und Nagelmangel vornehmlich der Schweißdrüsenmangel und erhebliche Gebissdefekte bei zusätzlicher ozaenöser Sattelnase ins Gewicht (STÜTTGEN).

Diese Zustände haben nichts mit der Nebennierenrindenfunktion oder Androgenmangel zu tun.

Ein völliger Nebennierenmangel bedeutet absolute Lebensunfähigkeit. Er kommt selbst bei Anencephalen nicht vor. Die Anencephalen (Froschköpfe) pflegen jedoch stark hypoplastische Nebennierenrinden oder gar heterotop liegende Nebennieren zu haben. Ihre Hypophysen sind entweder schwer auffindbar, - was bei Zuständen schwerer Dysraphie verständlich ist, - oder es fehlt ihnen der Hinterlappen, während die Zellen des Vorderlappens vorhanden sind. Ausführliche Angaben und Würdigung der entspr. Literatur sind bei OSTERTAG zu finden. Da Anencephale Nebennieren haben, wenn auch hypoplastische, so pflegen ihnen auch die Haarfollikel nicht zu fehlen.

Eine durch Androgenmangel bedingte völlige Haarlosigkeit ist nicht bekannt. Vermutlich deswegen ,weil die Nebennieren lebenswichtig sind und ein angeborener Nebennierenmangel zu Lebensunfähigkeit führt. Erworbener Androgenmangel, etwa bei Nebenniereninsuffizienz, führt zu Haarausfall, wie beim ADDISON-Syndrom bekannt, obwohl hierbei der Androgenmangel wegen vorhandener Gonaden nicht unbedingt sehr kritisch sein muss und auch andere Faktoren den Haarausfall bei diesem Syndrom erklären könnten. Auch bei Kastraten findet man eine Abnahme des Haarwuchses, besonders der sekundären Geschlechtsmerkmale ,jedoch steigert sich dies nicht zur völligen Haarlosigkeit, wenn die Reticulariszone den Ausfall der Gonaden, -ähnlich wie im Klimakterium der Frau, wettmacht und Androgene produziert!

Gehen wir davon aus, dass die Nebennierenrinde etwa zwischen dem 45. und 60. Entwicklungstag ihre Funktion der (vermuteten) Androgenbildung allmählich aufnimmt, so dürfte sich diese Annahme auch mit den anatomisch-embryologischen Beobachtungen an der Hypophyse decken. An dieser ist von anderer Seite festgestellt worden (s.o.), dass als erste Funktionszellen die basophilen  $\beta$ -Zellen erscheinen, während gamma- und alpha-Zellen in dieser Reihenfolge erst etwas später nachweisbar werden. Die  $\beta$ -Zellen aber gelten heute als die sehr wahrscheinlichen Bildner des ACTH (neben Gonadotropin und TSH). Sie sind somit auch für die foetale Nebennierenrinde als Stimulatoren in Betracht zu ziehen.

Wir führten oben schon aus, dass die Haarfollikelbildung nur als Nebenprodukt der Androgenproduktion der foetalen Nebenniere diskutiert werden kann. Ihre grösste Bedeutung haben die Androgene des Foeten nach BENIRSCHKE für die Aufrechterhaltung der Plazenta und die Bildung der glatten Muskulatur, wobei wir die Wichtigkeit der Androgene im anabolen Eiweissstoffwechsel hinzufügen möchten, der vermutlich gerade beim Foeten keine geringe Rolle spielt.

Wir fanden entsprechend den Angaben bei STARK, SCHÖNFELD und SCHNEIDER sowie STÜTTGEN beim spätestens 6. Monat der Entwicklung bereits alle späteren Haarfollikel in ihrer Zahl festgelegt. Auch im 50-mm-SSL-stadium findet man reichliche ruhende Follikelanlagen am Stamm, an allen Extremitäten an den Pubes, -soweit man von einer solchen Region beim Foeten schon sprechen kann.

An dieser Stelle mag noch einmal darauf verwiesen werden, dass Mäuse intrauterin keine X-zone der Nebennierenrinde besitzen, sondern sie erst postpartal aufbauen. Sie kommen völlig haarlos zur Welt und bilden in ihr dichtes Fell in den ersten 14 Lebenstagen. Natürlich haben sie eine intrauterine Nebennierenrindenfunktion und auch angelegte, zur Zeit der Geburt noch ruhende Follikel. Die sich stürmisch entwickelnde X-zone indessen stimuliert die Haarentwicklung postpartal ebenso stürmisch. Ein Zusammenhang zwischen X-zone und Haarwachstum wird deutlich. Man muss freilich zwei Dinge klar und strikt unterscheiden:

- 1) die Haarfollikelanlage in der foetalen Epidermis
- 2) das Wachstum der Haare aus angelegten Follikeln .

Dass es gerade die Androgene sind, die die Haare in ihrem Wachstum und in ihrer Qualität beeinflussen, möchten wir aus den Beispielen der Pathologie und aus den bekannten Verhältnissen in der Pubertät als gesichert betrachten.

Andererseits möchten wir auf Grund unserer Untersuchungen die Vermutung aussprechen, dass es auch die Androgene der Nebenniere sind, die die Anlage der primitiven Haarfollikel mit beeinflussen. Denn es entstehen auch bereits intrauterin in einem unerwartet frühen Stadium nicht nur die Haarfollikelanlagen, sondern komplette Haare, vor allem in der supraorbitalregion, die auch postpartal deutlichem Androgeneinfluss unterliegt. Ferner auch an den Lidern. In späterer Foetalperiode entwickelt sich das gesamte Lanugohaarkleid.

Örtliche Einwirkungen bestimmter Zellen, wie etwa der Mastzellen, haben wir nirgends beim Menschen gefunden. Es ist auch wenig wahrscheinlich, dass Mastzellen in so frühem Entwicklungsstadium eine Rolle spielen können, denn es gibt sie noch garnicht zu diesem Zeitpunkt der Entwicklung (70. Lebensstag). Selbst die Entzündung als komplexer Vorgang ist in erst weit späterem Entwicklungsstand des Foeten möglich, da spezielle Mesenchymzellen wie Leukozyten erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte differenziert werden! Die Mastzellen, die MORETTI bei der Haarentwicklung der Maus vermehrt fand, haben allenfalls für das Wachstum der Haare, nicht aber für die Follikelanlage eine Bedeutung. Sie treten im Übrigen bei der erst postpartal (!) auf, wie oben näher ausgeführt wurde.

Zwei Dinge sind nach unserer Meinung zur Entstehung eines Haares erforderlich: 1) muss der Entwicklungs-

grad des Epithels so fortgeschritten sein, dass es "ansprechbar" ist für die Bildung einer Haarfollikelanlage. Zweitens muss ein entsprechend hoher "level" an Androgen im Blut die Haut allgemein "ansprechen" und damit gewissermassen ~~das~~ Startzeichen für eine Follikelbildung geben. Unterschiedlich kann a) der Entwicklungsstand des Epithels und b) die lokale Ansprechbarkeit sein. Die lokalen Unterschiede halten wir für den Ausdruck einer zeitlich unterschiedlich programmierten Ansprechbarkeit. Grundsätzlich unterliegen die Follikelbildung und das Wachstum der Haare keiner verschie-  
denen hormonalen Stimulation. Lider, Brauen und Haupthaar bilden sich als erste Haare intrauterin aus. Alle übrigen Follikelanlagen "ruhen" oder bilden Lanugohaare, später Terminalhaare. Erst mit der zweiten starken "Androgenwelle" in der Pubertät durch die Gonaden erfahren die Achsel-, Scham- und Barthaare einen kräftigen Wachstumsschub aus längst vorhandenen Follikeln.

Follikelbildung und Haarwachstum aber sind nicht unterschiedlichen, gar konkurrierenden Prinzipien unterlegen, sondern nur einem: den Andro(Östro)genen.

### Zusammenfassung:

Nach einleitender Problemdarlegung wird ein kurzer Abriß unserer heutigen Kenntnisse von der Funktion und embryonalen Bedeutung der Nebennieren sowie der Haut und ihrer Entwicklung gegeben. Zwischenbilanzen fassen das Erläuterte zusammen.

Sodann werden die Untersuchungsergebnisse von 65 in Totalschnitten histologisch untersuchten menschlichen Foeten vom 10-mm bis zum 20 cm-Scheitel-Steissmaß mitgeteilt. Die vergleichend -embryologische Untersuchung erstreckte sich bei allen Foeten auf den Beginn und das Fortschreiten der Haarentwicklung, insbesondere der Entwicklung der Haarfollikel, und wurde in Beziehung gesetzt zum Entwicklungsgang und -zustand der Nebennierenrinde sowie drittens der Hypophyse. Die vergleichende Betrachtung konzentrierte sich auf jene Stadien der beginnenden Haaranlage aus den Zellen der Epidermis und bemühte sich um Klärung einer Mitwirkung lokaler Zellen oder Faktoren bei der Haarentstehung, wie sie bei Mäusen in Form der Mastzellen bekannt ist.

Morphologische, biochemische und färbetechnische Parameter wurden herangezogen, um zu einer Beurteilung bei der synoptischen Betrachtung der genannten Organe am identischen Foeten zu kommen. Wesentlich wurden auch Beispiele aus der Pathologie berücksichtigt, soweit sie den Komplex: Behaarung und Androgene berührten. Als Ergebnis wird die Vermutung gewagt, dass sowohl die intrauterine Haarbildung als auch das intra- und extrauterine Haarwachstum von Androgenen gesteuert werden,

die von der Nebennierenrinde oder (später) von den Gonaden gebildet werden. Feststellungen hinsichtlich der Zeitpunktfragen waren an Hand des seltenen und grossen Untersuchungsgutes möglich und werden durch Abbildungen belegt.

## L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Bachmann, R. : Die Nebenniere. In W.v.Wöllendorff und W.Bargmann: Handbuch der mikr.Anat.Bd.6, Teil 5 ,S.1  
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954
- 2) Benirschke, K,  
E.Bloch und A.T.Hertig : Concerning the function of the fetal zone of the human adrenal gland. Endocrinology 58,  
598(1956)
- 3) Benirschke, K. u.  
E.Bloch : Synthesis in vitro of steroids by human fetal adrenal gland slices. J.Biol.Chem. 234, 1085(1959)
- 4) Boenig, H. : Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des Menschen.  
Thieme-Verlag, Leipzig 1950.
- 5) Elliott und Armour : zit.nach WILLIS
- 6) Goerttler, K. : Entwicklungsgeschichte des Menschen. Ein Grundriß.  
Springer Verlag Berlin-Göttingen-~~H~~Heidelberg, 1950
- 7) Fell, H.B. u.  
E.Mellanby : Metaplasia produced in cultures of chick ecto-  
derm by high Vit.A.  
J.Physiol.(London) 119, 470(1953)
- 8) Gottschau : zit.nach WALLRAFF
- 9) Grollmann, P. : Essentials of endocrinology. Lippincott (Philadelphia) 2.Edition (1947)
- 10) Grosser, O. und  
R.Ortmann : Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg  
(1966)

- 11) Hardy, M.H. : Vaginal cornification of the mouse produced by oestrogens in vitro. Nature, London 172, 1196(1953)
- 12) Hartwig, O. : Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere. Jena 1906
- 13) Jost, A. ,  
R. Jaquot u.  
A. Cohen : The pituitary control of the fetal adrenal cortex. In " The human adrenal cortex" ed. by Currie, Symington u. Grant . Williams and Wilkins, Baltimore 1962
- 14) Kollar, E.J. : The Induction of Hair Follicles by embryonic dermal Papillae. The J. of Investig. Dermatology July 1970.
- 15) Labhardt, A. : Klinik der inneren Sekretion. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1971
- 16) Lanman, J.T. : The adrenal gland in the human fetus. Pediatrics 27, 140( 1961)  
  
The foetal zone of the adrenal gland. Its developmental course, comparative Anatomy and possible physiologic functions. Medicine (Baltimore) 32, 389( 1953)
- 17) Luse, S. : "The adrenal cortex." In A.B. EISENSTEIN's gl. Tit. Little Brown u. Co.-Boston 1967
- 18) Moretti, G. : in " Die normale und pathologische Physiologie der Haut", Herausg. v. STÜTTGEN G. Fischer-Verlag, Stuttgart , 1965
- 19) Needham, J. : Biochemistry and Morphogenesis University Press , Cambridge 1942

- 20) Nishida,S. u.  
K.Mochzuki : Preliminary report of the function  
of the X-zone of the mouse adrenal cortex. Tokyo Arch.Histol.Jap.23/3,213(1963)
- 21) Ostertag,B. : im Handbuch der Speziellen Pathologie u.  
Histologie. Bd X : Mißbildungen des Zentralnervensystems XIII,4 S.283 ( Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956.
- 22) Patten,B.M. : Human Embryology. III.Ed. Mc Graw-Hill  
Book Comp.New York,Toronto,Sidney,London 1968
- 23) Rössle,E. : "Über Mythos und Pathologie"  
Virchows Archiv 308,519(1941).
- 24) Roux,W. : Gesammelte Abhandlungen über die Entwicklungsmechanik der Organismen.  
Leipzig 1895
- 25) Schönfeld,W. u.  
W.Schneider : Lehrbuch der Haut-und Geschlechtskrankheiten.Thieme-Verlag,Stuttgart 1969,10.Auf
- 26) Selye,H. u.M. : Annual reports on stress. 1.-5.  
Montreal Acta Inc. 1951 -1956
- 27) Spemann,H. : Über Transplantationen an Amphibienembryonen im Gastrulastadium.  
S.B.Ges.f.Naturf.Fr.Berlin 9,306(1916)
- 28) Streeter,G.L. : in Carnegie Contributions to Embryology
- 29) Stüttgen,G. : Die normale und pathologische Physiologie der Haut. G.Fischer-Verlag,Stuttgart, 1965

- 30) Tiedemann, H. : Über die chemische Natur der organdeterminierenden Stoffe beim Organisatoreffekt.  
Spemanns Verh. Dtsch. Zool. Ges. 251(1961)  
  
Biochemische Untersuchungen über die Induktionsstoffe und die Determination der ersten Organanlagen bei Amphibien.  
Colloq. d. Ges. f. physiol. Chemie, Mosbach  
13, 177(1962)
- 31) Tobin, C.E. : The influence of adrenal destruction on the prenatal development of the albino. Amer. J. of Anat. 65, 151(1939)
- 32) Tonutti, E. : Zur Histophysiologie der Nebennierenrinde. Bau und Histochemie bei der Atrophie des Organs nach Hypophysektomie.  
Zschr. f. mikr. anat. Forschg. 52, 346(1942)
- 33) Twitty, V. : "The Eye " in "Analysis of development" edited by B.H. Willier, P.A. Weiss and V. Hamburger.- Saunders, Philad. 1955
- 36) Verzár, F. : Lehrbuch der inneren Sekretion.  
Ars Medici, Lúdin A.G. Liestal 1948
- 37) Villee, D.,  
L. Engel u.  
A. Villee : Endocrinology 65, 415( 1959)
- 38) Wallraff, J. : Histochemische Untersuchungen an den Nebennieren des erwachsenen Menschen.  
Zschr. f. Zellforschg. u. mikr. Anat. Wien-Springer-Verlag, 39, 362 (1949)
- 39) Wehmeier, E. u.  
F.G. Fischer,  
H. Lehmann,  
L. Jühling u.  
K. Hultsch : Zur Kenntnis der Induktionsmittel in der Embryonalentwicklung. Ber. Dt. Chem. Ges.  
68, 1196( 1935)

- 40) Weiss, P.J. : Skin metaplasia in vitro induced by  
brief exposure to Vitamin A .  
Exp.cell.Res. Suppl.B 470(1955)
- 41) Willis, R.A. : The Borderland of Embryology and Pathology  
London 1962
- 42) Woerdemann, M.W. : On lens induction. Proc.Kon.Med.Akad.  
Wetensch.Amstd.42,290(1939)



Am 14.10.1945 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.Friedrich S t e i n und seiner Ehefrau Rosemarie, geb.W i l c k , in Berlin geboren. Von 1951 bis 1965 besuchte ich die Schule und legte am 3.3.1965 die Reifeprüfung ab. Zum Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin und bestand am 6.3.1968 die Ärztliche Vorprüfung. Die ersten drei klinischen Semester hörte ich in Saarbrücken und Heidelberg, die drei letzten wieder an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich am 18.8.1971 die Ärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut".

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in Bad Dürkheim(Chirurgie) und Cuxhaven(Innere Medizin). Mein Berufsziel ist es, Facharzt für Orthopädie zu werden.

Thomas Stein





